



Kolonkarzinom: MMR-Defizienz günstig für die Prognose

Der MMR-defiziente Phänotyp ist ein günstiger Prognosefaktor für Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III, die eine adjuvante Chemotherapie mit FOLFOX erhalten.

Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III und adjuvanter Therapie mit FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin), die eine defiziente DNA-Mismatch-Reparatur (MMR) aufweisen, bleiben signifikant länger ohne Rezidiv als Patienten mit MMR-profizientem Phänotyp. So lautet das Ergebnis einer gemeinsamen Auswertung der beiden offenen randomisierten Phase-III-Studien NCCTG N0147 und PETACC8.

Die Studien wurden in Allgemeinärztl. Praxen, privaten Praxen und Institutspraxen in den USA und in Europa durchgeführt. Alle Teilnehmer hatten Adenokarzinome des Kolons im Stadium III.

Sie erhielten randomisiert 6 Monate eine Chemotherapie mit FOLFOX allein oder mit FOLFOX plus Cetuximab. In der vorliegenden Analyse wurden nur diejenigen Patienten eingeschlossen, die mit FOLFOX allein behandelt wurden. Die untersuchten Biomarker für den MMR-Status wurden aus prospektiv gesammelten Tumorproben analysiert. In den beiden Studien war der MMR-Status bei 2.501 von 2.636 Patienten verfügbar. 10,1 % von ihnen waren MMR-defizient (134 Frauen, 118 Männer; medianes Alter 59 Jahre), 89,9 MMR-profizient (1.020 Frauen, 1.229 Männer; medianes Alter 59 Jahre). Die mediane Beobachtungsdauer betrug 4 Jahre.

Bisher wurde der prognostische Einfluss des MMR-Status bei Patienten mit Kolonkarzinom, die als adjuvante Chemotherapie FOLFOX erhielten, kontrovers diskutiert. In der aktuellen Analyse

zeigte sich nun, dass die Rate für das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben (DFS) in der MMR-defizienten Gruppe 75,6 % und in der MMR-profizienten Gruppe 74,4 % betrug. In der multivariaten Analyse hatten Patienten mit MMR-defizientem Phänotyp ein signifikant längeres DFS als Patienten mit MMR-profizientem Phänotyp (adjustierte Hazard Ratio 0,73; $p = 0,03$).

Fazit: Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III, die eine defiziente MMR aufweisen, profitieren stärker von einer adjuvanten FOLFOX-Therapie als Patienten mit profizienter MMR.

Judith Neumaier

Zaanan A et al. Role of Deficient DNA Mismatch Repair Status in Patients With Stage III Colon Cancer Treated With FOLFOX Adjuvant Chemotherapy A Pooled Analysis From 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2018;4(3):379-83.

MET-Inhibitor enttäuscht in Phase-III-beim MET-positiven Magenkarzinom

In ersten Studien schien der gegen MET, den Rezeptor des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF), gerichtete Antikörper Rilotumumab bei Karzinomen des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (GEJ) zu wirken. Diese Hoffnung bestätigte sich in einer Phase-III-Studie nicht.

Es war eine Phase-II-Studie, die die Hoffnung geweckt hatte: Darin verlängerte die Kombination aus Chemotherapie und Rilotumumab das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu einer Chemotherapie plus Placebo.

Doch das Gesamtüberleben (OS) der Patienten konnte Rilotumumab in der folgenden Phase-III-Studie nicht verlängern. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie wurde Rilotumumab mit Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin kombiniert. Aufgenommen wurden insgesamt 609 Patienten mit fortgeschrittenem, nichtrezidierbarem MET-positivem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ. Alle Patienten hatten einen Performancestatus zwischen 0 und

1 und zuvor keine systemische Therapie erhalten. Im Rahmen der Studie bekamen sie 50 mg/m² Epirubicin intravenös (i. v.), 60 mg/m² Cisplatin i. v. sowie 625 mg/m² Capecitabin oral 2-mal täglich im Rahmen eines 21-Tage-Zyklus für 10 Zyklen. Jeder 2. Patient erhielt zudem 15 mg/kg Rilotumumab auch über die Chemotherapie hinaus bis zum Fortschreiten seiner Krankheit oder Beenden der Therapie, die übrigen bekamen ein Placebo. Primärer Endpunkt war das OS.

Die Behandlung wurde vorzeitig beendet, als ein unabhängiges Komitee eine höhere Zahl an Todesfällen in der Rilotumumab-Gruppe feststellte als in der Placebo-Gruppe. Das mediane Follow-up betrug 7,7 Monate unter Rilotumumab

und 9,4 Monate unter Placebo. Das mediane Gesamtüberleben lag bei 8,8 Monaten unter Rilotumumab und bei 10,7 Monaten unter Placebo (Hazard Ratio 1,34).

Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 waren in beiden Armen vergleichbar. Am häufigsten waren Neutropenie (29 % unter Rilotumumab vs. 32 % unter Placebo), Anämie (12 vs. 14 %) und Fatigue (10 vs. 12 %). Auch schwere Nebenwirkungen war in beiden Gruppen ähnlich häufig (48 vs. 50 %). Allerdings traten unter Rilotumumab mehr Todesfälle aufgrund der Nebenwirkungen auf (14 vs. 10 %).

Fazit: Solange nicht mehr über den MET-Stoffwechselweg und seine genaue Funktion bei der Tumorentwicklung bekannt ist, dürfte Rilotumumab keine Rolle in der Behandlung von Karzinomen des Magens oder des GEJ spielen.

Christian Behrend

Catenacci DVT et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1467-82.